



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SEPSIS NEONATAL TARDÍA Y MUY TARDÍA,
FRECUENCIA Y AGENTES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL
PERÍODO DE ENERO DE 2000 A DICIEMBRE DE 2005.


T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
E S P E C I A L I D A D
E N P E D I A T R Í A
P R E S E N T A :
DRA. GABRIELA TREVIÑO GARZA

ASESOR DE TESIS:


DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTEL



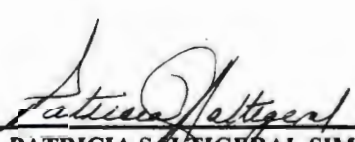
**SEPSIS NEONATAL TARDÍA Y MUY TARDÍA, FRECUENCIA Y AGENTES
ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2000 A DICIEMBRE DE 2005.**



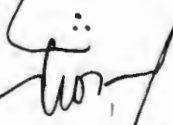
DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DRA. PATRICIA SALVIGERAL SIMENTEL
TUTOR DE TRABAJO DE TESIS



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR DE METODOLOGÍA

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

- A Dios por existir y expresar, en cada detalle de mi vida, su presencia.
- A mi madre porque a ella le debo lo que soy, porque es el ejemplo de mujer, esposa y madre que algún día quisiera ser. Por su apoyo y amor incondicional, por demostrar que existe la bondad. A mi padre porque por él decidí ser alguien. A Linda, Karla y Manijesús por ser mis mejores amigas y mi principal apoyo, porque las admiro y las quiero, porque son los pilares de mi vida.
- A la Dra. Rosaura, a la Dra. Mirella, al Dr. Reynés y a la Dra. Paty por su paciencia, apoyo y sobre todo por obligarme a hacerlo. Al Dr. Mora por su mano amiga, su comprensión y apoyo, no lo hubiera hecho sin ustedes. Los admiro y respeto. Agradeceré siempre sus enseñanzas y apoyo.
- A Alfonso y David ... mis ángeles de la guarda, mis amigos.
- A ti Mane... por haber sido mi todo, por enseñarme que una vida nunca es suficiente. Por haber hecho que todo valga la pena.

Agradezco a la vida y a Dios ser parte de mi mundo, vivir lo que he vivido y ser quien soy, agradezco cada detalle y cada día, cada respiro y rayo de sol, agradezco a Dios principalmente las personas que han acompañado mi camino porque han hecho que valga la pena caminar.

Gracias a quien me ha amado, gracias a quien me ha hecho llorar, gracias a quien me ha consolado, gracias a quien ha estado a mi lado y principalmente gracias a las personas que me han enseñado.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| Resumen | 2 |
| Antecedentes | 4 |
| Microbiología | 5 |
| Manifestaciones clínicas | 6 |
| Factores de riesgo | 6 |
| Diagnóstico | 7 |
| Planteamiento del problema | 8 |
| Pregunta de investigación | 8 |
| Justificación del estudio | 9 |
| Objetivo general | 9 |
| Material y métodos | 9 |
| Criterios de selección | 10 |
| Criterios de inclusión | 10 |
| Criterios de exclusión | 10 |
| Material | 10 |
| Métodos | 10 |
| Análisis estadístico | 12 |
| Resultados | 13 |
| Discusión | 15 |
| Conclusiones | 17 |
| Anexo A | 18 |
| Anexo B | 19 |
| Referencias bibliográficas | 23 |

SEPSIS NEONATAL TARDÍA Y MUY TARDÍA, FRECUENCIA Y AGENTES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERÍODO DE ENERO DE 2000 A DICIEMBRE DE 2005.

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis neonatal una de las principales causas de morbimortalidad neonatal. Se define como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección. El hemocultivo es el principal estudio para confirmar el diagnóstico. Se clasifica de acuerdo al tiempo de presentación: temprana, inicio los primeros tres días de vida; sepsis tardía si inicia después. Algunos autores consideran una tercera categoría: sepsis muy tardía cuando se presenta después del día 28 de vida. La sepsis neonatal tardía es una infección generalmente nosocomial, con transmisión horizontal. Los pacientes con sepsis neonatal muy tardía son sobrevivientes prematuros de bajo peso al nacimiento que han requerido hospitalización prolongada y procedimientos invasivos.

Material y Métodos: Es un estudio observacional, retrospectivo, se analizaron los expedientes de recién nacidos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el período del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2005 con diagnóstico de egreso de sepsis neonatal.

Resultados: El total de expedientes fue de 288. Los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía fueron 76 y muy tardía 16.

Conclusiones: La sepsis tardía y muy tardía representan el 31.8% de los casos de sepsis neonatal. Los patógenos más frecuentes de la sepsis neonatal tardía en el INP son: *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *C. albicans*, *E. cloacae*, *S. aureus* y *B. cepacia* y en la sepsis muy tardía *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *C. albicans* y *E. coli*.

ANTECEDENTES

La sepsis neonatal continúa representando una importante causa de morbi-mortalidad neonatal principalmente en neonatos pretérmino o con bajo peso al nacimiento.^{1, 2, 3, 4, 5} Se define como sepsis al síndrome clínico caracterizado por infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.⁶ Sin embargo los criterios para definir una respuesta inflamatoria son difíciles de aplicar en el niño, y especialmente en el neonato.⁷ El aislamiento de un germen en hemocultivo se considera el principal estudio para confirmar del diagnóstico, sin embargo su relevancia real en muestras pequeñas de sangre no ha sido adecuadamente establecida. Fischer estimó que si 1 ml de sangre es enviada para cultivo (frecuentes en población neonatal) la sensibilidad del estudio es del 30-40%.⁸ Por lo anterior, el diagnóstico de infección en el neonato no se debe basar enteramente en el aislamiento de un germen por cultivo, sino considerar los factores de riesgo, datos clínicos y estudios de laboratorio inespecíficos.

Con los avances en el cuidado intensivo neonatal, se ha logrado una importante disminución en la mortalidad neonatal, especialmente en los neonatos prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, sin embargo también se requieren períodos de hospitalización más prolongados y un mayor número de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que representan factores de riesgo para la sepsis neonatal tardía.^{1-5, 9, 10-13}

La sepsis neonatal se clasifica según el tiempo de presentación en temprana si la infección inicia durante los primeros tres días de vida o sepsis tardía si inicia después. Recientemente algunos expertos consideran agregar una tercera categoría: sepsis de inicio muy tardío cuando la infección se presenta después del día 28 de vida.¹

La sepsis neonatal tardía se presenta en una quinta parte de los neonatos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) que

sobreviven más de 3 días, siendo significativamente mayor en neonatos de muy bajo peso al nacer y en prematuros.^{1,2,3,4,5} La incidencia de sepsis neonatal tardía varía según la serie estudiada. Se reporta una incidencia del 15 al 20% de los neonatos con peso menor a 1500g^{11,12} y una incidencia de hasta 40% en neonatos con menos de 1000g de peso o menores de 28 semanas de edad gestacional.^{2,16,13}

En la mayoría de los pacientes con sepsis neonatal temprana los síntomas inician en las primeras 24 hrs. de vida, considerándose de transmisión vertical, los microorganismos comúnmente involucrados son *Streptococo* del grupo B y *E coli*. En países en vías de desarrollo predominan los bacilos entéricos gramnegativos. La sepsis neonatal tardía se considera una infección frecuentemente nosocomial, con transmisión horizontal, siendo el estafilococo coagulasa negativo y *Klebsiella* los microorganismos más frecuentemente reportados.^{1,5,17} Los pacientes con sepsis neonatal muy tardía habitualmente son sobrevivientes prematuros de bajo peso al nacimiento (< 1500g) que han requerido hospitalización prolongada y procedimientos invasivos (catéteres, intubación endotraqueal, cateterismo urinario, nutrición parenteral, etc). La fuente de infección es la flora nosocomial o la colonización de piel y mucosas, las complicaciones maternas relacionadas al parto son infrecuentes.^{1,17}

La mortalidad por sepsis neonatal es alta y varía de acuerdo al microorganismo causal, la inmunocompetencia del hospedero y las complicaciones asociadas. El porcentaje de muertes atribuidas a proceso infeccioso incrementa proporcionalmente a la edad postnatal y a los días de estancia intrahospitalaria.¹⁴ Así, se ha reportado una mortalidad de aproximadamente 40% de los casos de sepsis neonatal por microorganismos gramnegativos, 74% en infección por *Pseudomonas* y de 28-42% en infección neonatal por hongos.² La sepsis neonatal ocupa el quinto lugar como causa de muerte en los Estados Unidos, con una tasa 45/100 000 nacimientos.

La mortalidad atribuida a sepsis tardía es del 10%, siendo mayor en neonatos de muy bajo peso al nacimiento (18%). La muerte relacionada a sepsis tardía varía de acuerdo al germen causal siendo hasta del 76% en la infección por *Pseudomonas* y *Enterobacter*.² Isaacs y cols., en 1995 encontraron que la mortalidad no varía con respecto al peso y la edad gestacional en la sepsis tardía.^{16,15}

En México la mortalidad que se reporta en un estudio de 5 años realizado en la UCIN del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) es del 13-34%¹⁶. En el INP la mortalidad en un estudio realizado de 1996-1998 se reporta de 20%, incrementando hasta 68% para el subgrupo de adquisición intrahospitalaria.¹⁷

Microbiología

En el estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Yale en un período de 75 años, incluyendo 862 casos de sepsis neonatal, reporta una incidencia mayor de sepsis tardía respecto a los casos de sepsis temprana. Los agentes etiológicos aislados en los casos de sepsis temprana, tardía y muy tardía se presentan en la tabla 2 del Anexo B.

Los gérmenes involucrados en la sepsis neonatal tardía y muy tardía son microorganismos intrahospitalarios, comensales, lo que explica la variabilidad en los reportes internacionales. En la tabla 3 del Anexo B se muestra comparativamente los aislamientos en pacientes con sepsis neonatal tardía de dos amplias revisiones. Los microorganismos más frecuentemente reportados como causales de sepsis neonatal tardía y muy tardía son *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella* y *Cándida sp.*^{1, 5, 7, 16,17, 18.}

En México, en una revisión realizada en el INP de 1996 a 1998 los agentes etiológicos involucrados en la sepsis neonatal fueron gramnegativos (49%), grampositivos 47% y *Candida sp* 4%.¹⁹

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas en la sepsis neonatal son sutiles e inespecíficas y en ocasiones indistinguibles de patologías no infecciosas. La succión débil, el rechazo de la vía oral o el simple hecho de que no luce bien son, al inicio, la única evidencia de infección.²⁰

De acuerdo a la revisión de literatura y consenso de expertos en un encuentro internacional se destacaron como criterios sugestivos de sepsis neonatal los datos clínicos y de laboratorio incluidos en la tabla 1 del Anexo B.^{5,21}

Los datos clínicos más evidentes son apnea, bradicardia, intolerancia a la alimentación, diarrea, distensión abdominal, sangre oculta en heces, incremento en los requerimientos de oxígeno, irritabilidad, letargia, hipotonía, distermias, dificultad respiratoria, ictericia, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas petequiales o purpúricas y sangrado.

En un estudio realizado por Singh A y cols. se demostró que la presencia de 7 signos clínicos (estertores, distensión abdominal, aumento residuo gástrico preprandial, taquicardia, hipertermia, retracción torácica, letargia) tenían un valor predictivo positivo (VPP) mayor a 1 y un valor predictivo negativo (VPN) menor de 1 y la presencia de tres o más de éstos signos se asociaron a una mayor especificidad y VPP para diagnóstico de sepsis.²²

Factores de riesgo:

Se reconocen en la literatura médica diferentes factores que incrementan el riesgo de sepsis neonatal tardía, tales como, el bajo peso al nacimiento, prematuridad, género, valores de inmunoglobulina G, administración previa de antibióticos, presencia de enfermedades como persistencia de conducto arterioso, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante.²³

La edad gestacional y el peso al nacimiento son los factores de riesgo mejor caracterizados.^{16,17,22} El recién nacido es inmaduro inmunológicamente, principalmente los de muy bajo peso al nacer (< 1500 g) en muchas ocasiones requieren procedimientos invasivos con fines diagnósticos o terapéuticos como ventilación mecánica, catéteres venosos y alimentación parenteral con un incremento significativo del riesgo de infección. Por ejemplo, de acuerdo al reporte realizado por Fanaroff en la NICHD, la mitad de los recién nacidos que requirieron ventilación mecánica por más de 28 días desarrollan infección, disminuyendo a 9% si la ventilación mecánica fue menor de una semana. Cuando en un mismo paciente se utilizó ventilación mecánica y nutrición parenteral el riesgo de infección incrementó de 2 a 4 veces. La exposición a éstas variables es tiempo dependiente.¹⁴

Diagnóstico:

Es difícil establecer el diagnóstico de sepsis neonatal solo con hallazgos clínicos, idealmente se requiere la identificación del germen en un sitio estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, peritoneo, pleura o líquido articular).

La historia de factores de riesgo asociados al embarazo o nacimiento son útiles en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, sin embargo, para la sepsis neonatal tardía deben considerarse la edad gestacional menor de 32 semanas, el peso al nacimiento, los días de estancia intrahospitalaria, tiempo de ventilación mecánica, presencia y duración de catéter venoso, alimentación parenteral, eventos quirúrgicos, uso previo de antibióticos.

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis es el aislamiento del organismo en sangre (hemocultivo). Se toman 0.5 a 1 ml de sangre periférica o central (obtenido por catéter). El crecimiento bacteriano es evidente en 24 a 48 hrs. Los cultivos de nariz, faringe, heces, ombligo o piel indican colonización y puede incluir organismos que, aunque son causantes de sepsis, no refleja

infección en todos los casos por lo que se deben considerar en conjunto con los hallazgos clínicos y de la exploración.

La biometría hemática tiene que evaluarse con respecto a la edad del paciente. Aunque se ha reportado que la cuenta leucocitaria puede ser normal, la leucopenia se ha considerado factor de mal pronóstico ya que la quinta parte de los pacientes fallecieron. La trombocitopenia se presenta en el 60% de los casos de sepsis neonatal.

Los reactantes de fase aguda disponibles son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). La PCR se incrementa en presencia de inflamación, su síntesis es regulada por citocinas como la IL-1B, IL-6 y el factor de necrosis tumoral. En los procesos inflamatorios los niveles de PCR se incrementan a las 4 a 6 hrs, duplicando su valor en 8 hrs con un pico máximo a las 36-50hrs del estímulo. Las altas concentraciones de PCR se han reportado en pacientes con infecciones bacterianas, sin embargo se ha observado su elevación en neonatos con hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de aspiración de meconio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Pediatría se han realizado estudios en torno a sepsis neonatal temprana, sin embargo, basándome en lo ya descrito, desconocemos lo que sucede con la sepsis tardía y muy tardía considerando importante la identificación de los agentes etiológicos implicados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en los episodios de sepsis tardía y muy tardía en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

Los avances y mejoras en los servicios médicos, métodos diagnósticos y terapéuticos destinados a la atención del recién nacido, se traducen en una mayor supervivencia de los mismos, incluyendo recién nacidos prematuros, con bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y afecciones diversas que requieren hospitalización en ocasiones prolongada, así como la realización de procedimientos invasivos con fines diagnósticos o terapéuticos. Todos éstos factores predisponen al recién nacido a padecer sepsis, la cual se reconoce como una de las principales causas de morbimortalidad en éste grupo de edad.

La información obtenida en éste estudio podrá ayudar al médico tratante a encaminar en forma más clara el manejo terapéutico de los pacientes que presenten esta afección, además de apoyar el control adecuado de las infecciones intrahospitalarias por parte del Comité de Infecciones Nosocomiales con el que contamos.

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de sepsis neonatal tardía y muy tardía del período de 1 de Enero 2000 al 31 de Diciembre del 2005 en el Instituto Nacional de Pediatría
2. Identificar los agentes etiológicos implicados en la sepsis neonatal tardía y muy tardía en el período de Enero del 2000 a Diciembre del 2005.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, retrolectivo.

Población Objetivo: Recién nacidos, con diagnóstico de sepsis neonatal.

Población Elegible: Atendidos en el servicio de Infectología y Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría en el período 1 de enero 2000 al 31 de Diciembre del 2005.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Recién Nacidos
- Varones y niñas
- Diagnóstico de egreso de sepsis neonatal
- Cultivo positivo con patógeno aislado.
- Datos clínicos y de laboratorio compatibles con diagnóstico de sepsis neonatal
- Periodo del 1 enero de 2000 al 31 de diciembre de 2005

Criterios de Exclusión

- Edad del paciente menor de 3 días.
- Cultivo positivo por contaminación.
- Información incompleta en el expediente clínico.

MATERIAL:

Hoja de recolección de datos realizada en forma específica para el estudio. (Anexo A)

Expedientes clínicos de pacientes egresados con el diagnóstico de sepsis neonatal en el período del 1 de enero 2000 al 31 de diciembre del 2005.

Programa Excel para recolección de datos.

MÉTODOS:

Se analizaron los expedientes clínicos de los casos detectados. Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico de sepsis tardía y muy tardía de acuerdo a los criterios operacionales del estudio. Se excluyó del

estudio los pacientes con sepsis neonatal temprana, con cultivos positivos por contaminación y aquellos cuyo expediente se encontró incompleto.

Se consideraron las siguientes definiciones operativas:

- Sepsis neonatal temprana:

Enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en un o más hemocultivos de muestras tomadas durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección.

- Sepsis neonatal tardía:

Enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en un o más hemocultivos de muestras tomadas entre las primeras 72 horas y el día 28 de vida con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección.

- Sepsis neonatal muy tardía:

Enfermedad infecciosa documentada con resultado positivo en un o más hemocultivos de muestras tomadas después del día 28 de vida extrauterina, con datos clínicos o de laboratorio sugestivos de infección.

- Contaminación:

Cultivo positivo sin manifestaciones clínicas de infección en el paciente, y que sin tratamiento específico adecuado, no se hubiera recuperado el mismo agente en cultivos subsecuentes.

- Para el diagnóstico de sepsis neonatal deberá cumplir con los siguientes criterios:

1. Presentar 3 o más de los siguientes datos clínicos al diagnóstico.

- a) Taquicardia: Frecuencia cardiaca mayor de 160 lat / min.
- b) Bradicardia: Frecuencia cardiaca menor de 100 lat / min.
- c) Hipotermia: Temperatura axilar menor de 36° C.
- d) Fiebre: Temperatura axilar mayor de 37.8° C.

- e) Taquipnea: Frecuencia respiratoria mayor de 60 resp / min.
- f) Cianosis central: Saturación por oximetría de pulso menor de 80%.
- g) Distensión abdominal: Aumento del perímetro abdominal de más de 2 cm.
- h) Aspirado gástrico de mas de 20% de volumen de alimento, dos o más veces en 24 hrs.
- i) Apnea: cese de respiración mayor de 20 seg o con cianosis, bradicardia.
- j) Estertores audibles, quejido espiratorio o retracciones torácicas.
- k) No luce bien: Interpretación subjetiva del médico o enfermera.
- l) Letargia: Somnolencia persistente en ausencia de sedación.
- m) Irritabilidad
- n) Rechazo de los alimentos
- o) Crisis convulsivas
- p) Hipoglicemia.

2. Mostrar uno o más de los siguientes criterios hematológicos de acuerdo a la edad del paciente:

- a) Leucocitosis
- b) Leucopenia
- c) Trombocitopenia
- d) Relación bandas/neutrófilos > 0.2
- e) Positividad de reactantes de fase aguda (PCR, VSG)

3. Aislamiento de germen en hemocultivo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se reunieron en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio. Los datos recolectados se vaciaron en una hoja de Excel para su análisis.

Se determinó la frecuencia y distribución de los casos de sepsis neonatal tardía y sepsis neonatal muy tardía. Los resultados de los estudios bacteriológicos (variables cualitativas) se expresaron en valores crudos y porcentajes. Las frecuencias de estas variables se compararon entre las obtenidas para sepsis tardía y no tardía mediante la prueba de T-test y la razón de riesgos.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Se tomó por conveniencia: todos los neonatos atendidos en el INP entre enero 2000 y diciembre 2005 con el diagnóstico de egreso de sepsis neonatal es de 288 pacientes.

RESULTADOS

En el período de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2005 se atendieron en el servicio de Infectología y Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría un total de 288 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal. De los 288 casos de sepsis neonatal, 76 casos (26.3%) se presentaron en neonatos de 4 a 28 días de vida y 16 casos (5.5%) en neonatos mayores de 28 días. El aislamiento e identificación del agente etiológico se logró en 90 casos, los cuales fueron incluidos en el estudio.

En los casos de sepsis neonatal tardía y muy tardía los gérmenes aislados y su frecuencia se muestran en la tabla 4 del Anexo B. Los agentes etiológicos mas frecuentes en la sepsis neonatal tardía son *Klebsiella pneumoniae* en 15.78% (12 casos), *Staphylococcus epidermidis* 14.47% (11 casos), *Candida albicans* 11.84% (9 casos), *Enterobacter cloacae* 9.21% (7 casos), *E. coli* 7.9% (6 casos), *Staphylococcus aureus* 5.2% (4 casos), *B.*

cepacia 5.26% (4 casos). En los casos de sepsis neonatal muy tardía la frecuencia de los agentes etiológicos es la siguiente: *Klebsiella pneumoniae* 25% (4 casos), *Staphylococcus epidermidis* 18.75% (3 casos), *Candida albicans* 12.5% (2 casos) y *E. coli* 12.5% (2 casos).

En el grupo de población estudiada la relación de hombre:mujer fue de 1.3:1, la media de edad gestacional fue en los varones de 37.3±2 semanas de gestación (SDG) y de las niñas 36.7±3 SDG. La media de edad de ingreso fue para los varones y las niñas de 11±11 días de vida. La media del peso al nacimiento en los varones fue de 2901±825 gramos; y de las niñas de 2511±849 gramos.

Para los neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía la media de edad gestacional fue de 37±2 SDG, la media de peso al nacimiento fue de 2,729±878gr y la media de edad al ingreso fue 9.8±9.5 días. En los casos de sepsis neonatal muy tardía la media de edad gestacional fue 37±2 SDG, la media de peso al nacimiento fue de 2,767±749gr y la media de edad al ingreso fue de 17±14 días.

La mortalidad de los casos de sepsis neonatal tardía y muy tardía representó el 9.7% del total de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal. Del total de pacientes con sepsis neonatal tardía murió el 32.9% y de los pacientes con sepsis neonatal muy tardía el 12.5% fallecieron. Del total de los neonatos fallecidos el 92.6% pertenecían al grupo de sepsis tardía y 7.4% al grupo de sepsis muy tardía.

La relación de mortalidad con el agente etiológico se presentó en el 50% de los casos infectados por *Staphylococcus epidermidis* o *A. iwoffi*; 37.3% de los casos de *K. pneumoniae*; 33.3% de casos de *P. aeruginosa*; 25% de los niños infectados por *Staphylococcus aureus* o *E. cloacae*; 12.5% de los casos relacionados a *E. coli*; 9.1% de los infectados por *C. albicans*. Se reportó un

hemocultivo positivo para *E. faecalis* y *C. amalonaticus*; así como un hemocultivo positivo para *E. faecalis*, *K. pneumoniae* y *Stenotrophomona maltophilia*, los casos relacionados con éstas infecciones fallecieron.

De los neonatos fallecidos por sepsis la media de edad gestacional fue de 35.8 ± 3.8 SDG y la media del peso al nacimiento fue de 2.560 ± 999 gr.

DISCUSIÓN:

En el estudio realizado en este hospital el porcentaje de sepsis neonatal tardía representó el 26.3% y en pacientes mayores de 28 días el 5.5% de los casos de sepsis neonatal. Lo anterior es similar a los reportes de la literatura internacional respecto a la sepsis neonatal tardía, que representa alrededor del 30% de los casos de sepsis neonatal. Sin embargo, la frecuencia de sepsis neonatal muy tardía en este estudio es menor con respecto a la reportada en otros estudios de similares características.

El agente etiológico más frecuentemente identificado en los pacientes con sepsis neonatal tardía en el INP es *K. pneumoniae*, seguido por *S. epidermidis* y *C. albicans*. En los casos de sepsis neonatal muy tardía *K. pneumoniae* resultó también el germen con mayor número de aislamiento, seguido por *S. epidermidis*, *C. albicans* y *E. coli*. La frecuencia de los microorganismos relacionados con la sepsis neonatal tardía y muy tardía varía de acuerdo con la serie estudiada. Los neonatos que sufren sepsis neonatal tardía y muy tardía son, en su mayoría, pacientes que requieren hospitalizaciones prolongadas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, procedimientos quirúrgicos, uso de canalizaciones o catéter venoso, nutrición parenteral y manejo en salas de cuidados intensivos. Los agentes etiológicos relacionados con la sepsis neonatal tardía y muy tardía son principalmente patógenos intrahospitalarios y comensales, lo que explica la variabilidad de resultados en

las diferentes series reportadas en la literatura internacional. Sin embargo *K. pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* son agentes etiológicos frecuentes tanto en este estudio como en los reportes internacionales. El aislamiento de patógenos como *E. cloacae*, *B. cepacia* y, en el caso de sepsis muy tardía, *A. iwoffi* probablemente reflejen flora nosocomial en el Instituto Nacional de Pediatría.

La mortalidad por sepsis neonatal tardía y muy tardía en este estudio es similar a la reportada en la literatura internacional. Sin embargo, estudios como el realizado por Matthew JB y cols durante 75 años en Yale se reporta una mortalidad tan baja como 3%. Se incluyeron en este estudio los casos con diagnóstico de sepsis neonatal que fallecieron bajo este diagnóstico. Sin embargo, estos resultados pueden reflejar una sobreestimación de la sepsis como causa de muerte. Se debe realizar estudios más exhaustivos, como cultivos posmortem o autopsias, para determinar si la causa real de la muerte fue el proceso infeccioso o complicación del mismo.

Los patógenos más frecuentemente identificados en el grupo de neonatos fallecidos son *Staphylococcus epidermidis* y *A. iwoffi*, seguido por *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *E. cloacae*. La mortalidad se reporta para *E. faecalis* y *C. amalonaticus* es del 100%, sin embargo se trata de un caso de cada uno de éstos agentes por lo que asegurar su relación con un incremento del riesgo de muerte sería aventurado. La mortalidad más elevada se reconoce en relación a gramnegativos, *Pseudomonas* y *Enterobacter*, dichos patógenos se encuentran con frecuencia en los casos de fallecimiento por sepsis, sin embargo encontramos aun mayor relación con *Staphylococcus epidermidis* y *A. iwoffi* reflejando, probablemente, la frecuencia de aislamiento de estos microorganismos en la población estudiada.

La relación hombre:mujer de 1.3:1, encontrada en nuestro estudio es similar a la reportada en la literatura internacional. No hay diferencia

estadísticamente significativa entre la media de edad gestacional y edad al ingreso entre los neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía y muy tardía en relación a los diferentes sexos.

La media de edad gestacional y peso al nacimiento de los dos grupos de estudio no mostró diferencia significativa. Sin embargo la edad de ingreso en los diferentes grupos si mostró diferencias significativas estadísticamente (0.03), siendo para el grupo de sepsis neonatal tardía 10 ± 9 días y para los pacientes de sepsis neonatal muy tardía 17 ± 15 días.

Se ha establecido el bajo peso al nacimiento y la prematurez como factores de riesgo para sepsis neonatal tardía y muy tardía, sin embargo, en nuestro hospital no contamos con área de tococirugía, y los neonatos atendidos en UCIN son pacientes referidos de otras instituciones o que acuden a solicitar atención en nuestros servicios, por lo cual no se puede hacer un análisis confiable de las circunstancias perinatales de nuestros pacientes y esto explica que en nuestra población no exista correlación entre el peso, edad gestacional y el riesgo de sepsis neonatal.

CONCLUSIONES:

La sepsis tardía y muy tardía representan el 31.8% de los casos de sepsis neonatal atendidos en el INP. Los patógenos más frecuentes de la sepsis neonatal tardía son: *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *C. albicans*, *E. cloacae*, *S. aureus* y *B. cepacia* y en la sepsis muy tardía *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *C. albicans* y *E. coli*. Los datos obtenidos en éste estudio se deben considerar para elegir el tratamiento antimicrobiano empírico inicial.

ANEXO A

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. De Registro

Edad Gestacional semanas

Sexo 1. Femenino 2. Masculino

Fecha Nacimiento (día/mes/año)

Peso al nacimiento (gramos)

F. Ingreso (día/mes/año)

F. Egreso (día/mes/año)

Diagnóstico _____

Fecha de hemocultivo (día/mes/año)

Germen Aislado

- E. coli
- S. aureus
- S. coagulasa negativo
- St. B hemolítico gpo B
- E. faecalis
- P. aeruginosa
- K. pneumoniae
- K. oxitocica
- Serratia
- Enterobacter sp.
- Candida
- Otras (especificar) _____

Sensibilidad

| | | | |
|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> | _____ |
| <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> | _____ |
| <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> | _____ |
| <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> | _____ |
| <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> | _____ |
| <input type="checkbox"/> | _____ | <input type="checkbox"/> | _____ |

Muerte 1. SI 2. NO

ANEXO B

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Variables clínicas: |
| <p>Inestabilidad térmica</p> <p>Frecuencia cardíaca > 180 latidos por minuto ó <100 latidos por minuto</p> <p>Frecuencia respiratoria > 60 respiraciones por minuto y desaturación / apneas</p> <p>Alteración del estado mental o letargia</p> <p>Intolerancia a la glucosa</p> <p>Intolerancia a la alimentación</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Variables hemodinámica |
| <p>Presión venosa menor a dos desviaciones estándar de lo normal para la edad</p> <p>Presión sistólica < 50mmHg (neonato menor a 1 día)</p> <p>Presión sistólica < 65mmHg (neonato menor a un mes)</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Variables de perfusión tisular |
| <p>Llenado capilar mayor de 3 segundos</p> <p>Lactato en plasma mayor de 3mmol/L</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Variables inflamatorias |
| <p>Leucocitosis (leucocitos totales > 34,000 x 10⁹/L)</p> <p>Leucopenia (leucocitos totales < 5,000 x 10⁹/L)</p> <p>Bandemia 10%</p> <p>Relación de bandas/ neutrófilos totales > 0.2</p> <p>Trombocitopenia < 100,000 x 10⁹/L</p> <p>PCR > 10mg/dl o 2 desviaciones estándar mayor a lo normal</p> <p>Procalcitonina > 8.1mg/dl o 2 desviaciones estándar mayor a lo normal.</p> |

Tabla 1. Signos y Síntomas sugestivos de sepsis neonatal.

| SN Temprana | SN Tardía | SN Muy Tardía |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Streptococcus gpo B</i> | <i>S. epidermidis</i> | <i>S. epidermidis</i> |
| <i>E. coli</i> | <i>E. coli</i> | <i>S. aureus</i> |
| <i>S. aureus</i> | <i>C. albicans</i> | <i>E. faecalis</i> |
| <i>S. epidermidis</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>E. coli</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>C. albicans</i> |
| <i>E. faecalis</i> | <i>S. aureus</i> | <i>Serratia</i> |
| <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>K. pneumoniae</i> |

Tabla 2. Agentes etiológicos más frecuentes en Sepsis Neonatal

| Organismo | n | Israel (%) ¹⁷ | Estados Unidos (%) ²¹ |
|----------------------------|-------------|--------------------------|----------------------------------|
| Gram positivos | 1043 | 55 | 73 |
| <i>S. epidermidis</i> | 889 | 47.3 | 55 |
| <i>S. aureus</i> | 74 | 3.9 | 9 |
| <i>Enterococcus</i> | 54 | 2.9 | 5 |
| <i>Streptococcus</i> gpo B | 6 | 0.3 | 2 |
| Otros | 20 | 1.1 | 2 |
| Gram negativo | 593 | 31.2 | 18 |
| <i>Klebsiella</i> | 277 | 14.7 | 4 |
| <i>Pseudomonas</i> | 80 | 4.2 | 2 |
| <i>Enterobacter</i> | 72 | 3.8 | 4 |
| <i>E. coli</i> | 53 | 2.8 | 4 |
| <i>Acinetobacter</i> | 44 | 2.3 | - |
| Otros | 67 | 3.6 | 4 |
| <i>Candida</i> sp | 210 | 11.1 | 9 |
| Gram neg + Gram pos | 10 | 0.5 | - |
| Gram neg + Gram neg | 18 | 0.9 | - |
| Bacteria + Hongo | 6 | 0.3 | - |
| Total | 1880 | 100 | 100 |

Tabla 3. Agentes etiológicos relacionados con sepsis neonatal tardía.

| Germen | Diagnóstico | |
|--|---------------|-------------------|
| | Sepsis tardía | Sepsis muy tardía |
| <i>S. Salivarius</i> | 1 | 0 |
| <i>C. Albicans</i> | 9 | 2 |
| <i>K. Pneumoniae</i> | 12 | 4 |
| <i>E. cloacae</i> | 7 | 1 |
| <i>E. coli</i> | 6 | 2 |
| <i>S. epidermidis</i> | 11 | 3 |
| <i>S. aureus</i> | 4 | 0 |
| <i>A. baumannii</i> | 1 | 1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 1 |
| <i>B. cepacia</i> | 4 | 0 |
| <i>C. freundii</i> | 1 | 0 |
| <i>C. lusitanae</i> | 1 | 0 |
| <i>S. haemoliticus</i> | 1 | 0 |
| <i>E. faecalis</i> | 1 | 0 |
| <i>B. picketti</i> | 1 | 0 |
| <i>A. Iwofii</i> | 2 | 0 |
| <i>K. oxytoca</i> | 1 | 1 |
| <i>E. faecium</i> | 1 | 1 |
| <i>C. amalonaticus</i> | 1 | 0 |
| <i>S. hominis hominis</i> | 2 | 0 |
| <i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. maltophilia</i> | 1 | 0 |
| <i>C. freundii</i> + <i>S. viridians</i> | 1 | 0 |
| <i>S. epidermidis</i> + <i>E. cloacae</i> | 1 | 0 |
| <i>K. oxytoca</i> + <i>E. cloacae</i> | 0 | 1 |
| <i>S. aureus</i> + <i>A. baumannii</i> | 1 | 0 |
| <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. epidermidis</i> | 1 | 0 |
| Total | 74 | 16 |

Tabla 4. Agentes etiológicos de sepsis neonatal tardía y muy tardía en INP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Matthew JB, Craig R, Robert SB, Patrich GG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116: 595-602.
- ² Stoll B, Hansen N. Infections in VLBW Infants: Studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Seminars Perinatology*. 2003;27:293-301.
- ³ Stoll B, Hansen N, Adams CI, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*; 2004;292:2357-2365.
- ⁴ Gordon A, Isaacs D. Late onset infection and the role of antibiotic prescribing police. *Paediat Infect Dis J*; 2004;23:231-236
- ⁵ Horng J, Chang Ch, Yang F, cols. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37; 301-306.
- ⁶ Haque N, FRCP, FRCPCH. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:45-49.
- ⁷ Martinot A, Leclerc F, Cremer S, cols. Sepsis in neonatos and children: Definitions, epidemiology, and outcome. *Pediat Emerg Care* 1997; 13: 277-281.
- ⁸ Fisher JE, Seifarth FG, Baenziger O et al; Hindsight judgment on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children. *Eur J Pediatr* 2003; 162:840-843
- ⁹ Alexander GR, Tompkins ME, Allen MC, Hulseley TC, Trends a racial difference in birth weight and related survival. *Matern Child Health J*. 1999; 3:91-99.
- ¹⁰ Allen MC, Alexander GR, Tompkins ME, Hulseley TC. Racial difference in temporal changes in newborn viability and survival by gestacional age. *Paediatr Perinat Epidemio* 2000; 14: 152-158.
- ¹¹ Hudome SM, Fischer MC. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Inf Dis*; 2001;14:303-307
- ¹² Isaacs D, Barfield C, Clothier T. Late onset infection of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health*; 1996;32:158-161.
- ¹³ Stoll B, Hansen N, Fanaroff AA, cols. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics*; 2002;110:285-291.
- ¹⁴ Stoll B, Gordon T, Korones SB, cols. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Reserarch Network. *J Pediatr*; 1996;129:63-71
- ¹⁵ Isaacs D, Barfield C, Grimwood K, Young Infants Study Group. Systemic Bacterial and Fungal infections in infants in Australian Neonatal Units. *Med J Aust*; 1995;162:198-201.
- ¹⁶ Zamora S, Murguía M. Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. *Rev Invest Clin*; 1998;50: 463-470
- ¹⁷ Saltigeral SP, Fernández DE, Macías PM, Rodríguez WMA, González SN. Sepsis neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales. *Rev Enf Infec Pediatr* 1993;VI(23):51-54.
- ¹⁸ Makhoul I, Sujov P, Smolkin T, Lusky A. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: A National Survey. *Pediatrics*; Jan 2002; 109, 34-39.

¹⁹ Saltigeral SP, cols Sepsis neonatal: correlación entre antecedentes perinatales y agentes causales. *Rev Enf Pediatr* 1993;6:51-54

²⁰ Saenz-Llorens X. Sepsis y choque séptico. En: Gonzalez SN, Saltigeral SP, Macias PM, eds. *Infectología neonatal*. México Trillas; 1997: 29-38

²¹ Morley CJ, Thornton AJ, Cole TJ, cols. Symptoms and signs in infants younger than six months of age correlated with severity of their illness. *Pediatrics* 1991;88:1119-1124.

²² Singh A, Dulta S, Narang A. Predictive Clinical Scores for Diagnosis of Late Onset Neonatal Septicemia. *J Tropic Pediatr* 2003; 49(4):235-239.

²³ Horng JJ, Chang ChN, Yang HF, An KH, eds. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: Characteristics of early versus late onset. *J.Microbiol Immunol Infect* 2004;37:301-306.